

Aan de staatssecretaris van
Infrastructuur en Milieu
Mevrouw W.J. Mansveld
Postbus 20901
2500 EX Den Haag

DATUM 15 juni 2015
KENMERK CGM/150615-01
ONDERWERP Advies classificatie van vier primate adenovirussen

Geachte mevrouw Mansveld,

Naar aanleiding van een vergunningaanvraag met de titel '*Replicatiedeficiënte simian adenovirus vectoren*' van Batavia Biosciences B.V. deelt de COGEM u het volgende mee.

Samenvatting:

De COGEM is verzocht te adviseren over de classificatie van vier adenovirussen van apen. Het betreft Simian adenovirus 24 (SAdV-24) en Rhesus adenovirus 51, 52 en 53 (RhAdV-51, -52 en -53). Daarnaast is zij gevraagd of deze virussen als strikt dierpathogeen virus aangemerkt kunnen worden.

Adenovirussen worden gekenmerkt door een gastheerbereik dat beperkt is tot één soort of enkele nauw verwante soorten. Infecties met adenovirussen verlopen doorgaans zonder symptomen of met een lichte verkoudheid. Alleen mensen of dieren met een verzwakt immuunsysteem kunnen ernstig ziek worden van een adenovirusinfectie.


In verschillende onderzoeken zijn in mensen antilichamen tegen SAdV-24 en RhAdV-51, -52 en -53 gevonden, wat kan wijzen op een eerdere infectie met deze virussen. Hoewel er geen aanwijzingen zijn dat mensen ziek worden van deze virussen, kan het niet uitgesloten worden dat mensen geïnfecteerd kunnen worden met deze virussen.

Op basis van deze argumenten adviseert de COGEM dat SAdV-24 en RhAdV-51, -52 en -53 ingedeeld kunnen worden in pathogeniteitsklasse 2 en dat deze virussen niet beschouwd kunnen worden als strikt dierpathogene virussen.



De door de COGEM gehanteerde overwegingen en het hieruit voortvloeiende advies treft u hierbij aan als bijlage.

Hoogachtend,



Prof. dr. ing. Sybe Schaap
Voorzitter COGEM

c.c. Drs. H.P. de Wijs, Hoofd Bureau ggo
 Mr. J.K.B.H. Kwisthout, Ministerie van IenM

Classificatie van vier primate adenovirussen

COGEM advies CGM/150615-01

Inleiding

De COGEM is gevraagd te adviseren over de classificatie van vier adenovirussen die afkomstig zijn uit primaten, Simian adenovirus 24 (SAdV-24) en Rhesus adenovirus 51, 52 en 53 (RhAdV-51, -52 en -53). Daarnaast is de COGEM gevraagd of deze virussen, als strikt dierpathogeen beschouwd kunnen worden.

Adenoviridae

SAdV-24 en RhAdV-51, -52 en -53 behoren binnen de familie van de *Adenoviridae* tot het genus *Mastadenovirus*.¹ Adenovirussen uit dit genus komen voor bij onder andere mensen, apen, knaagdieren, honden, runderen en vogels. Er worden acht species van primate adenovirussen onderscheiden, namelijk *Human adenovirus A* tot en met *G* en *Simian adenovirus A*. Binnen deze species worden verschillende subtypes onderscheiden. In de species *Human adenovirus B, C, E* en *G* komen zowel virussen voor die uit mensen zijn geïsoleerd als virussen die geïsoleerd zijn uit apen.²

Adenovirussen hebben een gastheerbereik dat beperkt is tot één soort of enkele nauw verwante soorten. Adenovirussen kunnen de luchtwegen, het maag-darmstelsel en soms de ogen infecteren.^{3,4,5} Een infectie verloopt meestal asymptomatisch of met lichte symptomen van verkoudheid, zonder noodzaak tot medische behandeling. De infectie is doorgaans zelflimiterend. Bij patiënten met een sterk verzwakt afweersysteem kunnen echter ontstekingen aan de nieren en longen ontstaan met mogelijk fatale gevolgen.⁴ De meeste adenovirusinfecties in mensen zijn subklinisch. Directe of indirecte transmissies vinden plaats via de aërosolen uit de luchtwegen, traanvocht, feces of urine, afhankelijk van het virus type.¹

Simian adenovirus 24

SAdV-24 is in de wetenschappelijke literatuur ook bekend als ‘*chimpanzee adenovirus pan 7*’ of ‘*chimpanzee adenovirus 24*’ en behoort tot het *Human adenovirus E*.¹ Het virus is geïsoleerd uit een lymfeknoop van een chimpansee.⁶ Chimpansees komen in het wild voor in West- en Centraal-Afrika.

In 2004 is de seroprevalentie van SAdV-24 in een virusneutralisatietest bepaald bij mensen uit de Verenigde Staten en bij resusapen en chimpansees. De seroprevalentie bij mensen was 6%, bij resusapen 0% en bij chimpansees 60%.⁷ In een ander onderzoek werd een seroprevalentie van ongeveer 10% gevonden voor SAdV-24 in gezonde mensen uit de Verenigde Staten en Zuid-Afrika. De seroprevalentie in Uganda, het leefgebied van chimpansees, is ongeveer 20%.⁸ In een Chinees onderzoek is gerapporteerd dat de seroprevalentie bij gezonde mensen ongeveer 13% is, terwijl de seroprevalentie bij patiënten met leveraandoeningen tussen de 25% en de 31% is.⁹ In 2014 was de seroprevalentie van SAdV-24 in de humane populatie in Rwanda (de natuurlijke

habitat van de chimpansee) en Zuid-Afrika en ongeveer 45%.¹⁰ In datzelfde onderzoek is een seroprevalentie van 5% in resusapen gevonden.

Adenovirussen van resusapen

RhAdV-51, -52 en -53 zijn geïsoleerd uit fecale monsters van resusapen (*Macaca mulatta*). Deze virussen lijken op basis van sequentieovereenkomst te behoren tot *Human adenovirus G*.¹⁰ Resusapen komen in het wild voor in Noord-India, Bangladesh, Pakistan, Nepal, Burma, Thailand, Afghanistan, Vietnam en Zuid-China.

In 2015 is een onderzoek gepubliceerd waarin zowel de seroprevalentie van RhAdV-51, -52 en -53 zowel in mensen als in resusapen bepaald is. De seroprevalentie in resusapen was respectievelijk 20%, 45% en 3%, terwijl de seroprevalentie in mensen respectievelijk 5%, 15% en 10% was. De serummonsters van de mensen waren afkomstig uit Zuid-Afrika en Rwanda waar geen resusapen in het wild leven.¹⁰

Pathogeniteitsclassificatie Regeling Genetisch Gemodificeerde Organismen (ggo)

Onder de ggo-regelgeving worden bij de pathogeniteitsclassificatie de risico's voor mens en milieu in ogenschouw genomen. Daartoe worden in de Regeling ggo micro-organismen ingedeeld in vier pathogeniteitsklassen. Deze indeling start met pathogeniteitsklasse 1, die gevormd wordt door apathogene micro-organismen en loopt op tot pathogeniteitsklasse 4, de groep van hoog pathogene micro-organismen. Iedere pathogeniteitsklasse is gekoppeld aan een inperkingsniveau voor werkzaamheden met ggo's van die klasse.

Apathogene micro-organismen worden ingedeeld in **pathogeniteitsklasse 1**. Dergelijke micro-organismen dienen minimaal aan één van de volgende criteria te voldoen:

- a) het micro-organisme behoort niet tot een soort waarvan vertegenwoordigers bekend zijn die ziekteverwekkend zijn voor mens, dier of plant
- b) het micro-organisme heeft een lange historie van veilig gebruik onder omstandigheden waarbij geen bijzondere inperkende maatregelen worden getroffen;
- c) het micro-organisme behoort tot een soort die vertegenwoordigers bevat van klasse 2, 3 of 4, maar de stam in kwestie bevat geen genetisch materiaal dat verantwoordelijk is voor de virulentie;
- d) van het micro-organisme is het niet-virulente karakter door middel van adequate tests aangetoond.

Een indeling in **pathogeniteitsklasse 2** is van toepassing op een micro-organisme dat bij mensen of dieren een ziekte kan veroorzaken, waarvan het onwaarschijnlijk is dat het zich onder de populatie verspreidt, terwijl er een effectieve profylaxe, behandeling of bestrijding toepasbaar is, alsmede een micro-organisme dat bij planten een ziekte kan veroorzaken.

Een indeling in **pathogeniteitsklasse 3** is van toepassing op een micro-organisme dat bij mensen of dieren een ernstige ziekte kan veroorzaken, waarvan het waarschijnlijk is dat het zich onder de populatie verspreidt, terwijl er een effectieve profylaxe, behandeling of bestrijding toepasbaar is.

Een indeling in **pathogeniteitsklasse 4** is van toepassing op een micro-organisme dat bij mensen of dieren een zeer ernstige ziekte kan veroorzaken, waarvan het waarschijnlijk is dat het zich onder de populatie verspreidt, terwijl er geen effectieve profylaxe, behandeling of bestrijding toepasbaar is.

Naast de pathogeniteitsklasse-indeling wordt bij de inschaling van ggo-werkzaamheden met virussen of virale sequenties in Bijlage 5 van de Regeling ggo ook onderscheid gemaakt tussen virussen die strikt dierpathogeen zijn en virussen die pathogeen zijn voor mens en dier.

In Bijlage 4 van de Regeling ggo is een lijst van virussen opgenomen met de pathogeniteitsklasse waarin zij ingedeeld zijn. Tevens wordt voor ieder van de virussen in deze Bijlage aangegeven of zij tot de groep van humaan- en dierpathogene virussen of de groep van strikt dierpathogene virussen worden gerekend.

Eerder COGEM advies

De COGEM heeft nog niet eerder geadviseerd over SAdV-24 en RhAdV-51, -52 en -53. Wel heeft zij in 2012 geadviseerd om onbekende adenovirussen afkomstig van primaten in te delen in pathogeniteitsklasse 2.¹¹ In 2013 zijn Simian adenovirus 13 en 19 ingedeeld in pathogeniteitsklasse 2.¹²

In 2014 heeft de COGEM in een advies beschreven aan welke criteria een virus moet voldoen om als strikt dierpathogeen virus aangemerkt te worden.¹³ De definitie die zij hiervoor hanteert, luidt als volgt:

Een strikt dierpathogeen virus is een virus met een dier als primaire gastheer waarbij infectie, al dan niet gevolgd door ziekte, bij de mens nooit is waargenomen, tenzij onder uitzonderlijke omstandigheden.

In hetzelfde advies heeft de COGEM 114 virussen waaronder 4 virussoorten die tot het genus *Mastadenovirus* behoren als strikt dierpathogeen aangemerkt.¹³ Het betreft de virussen *Bovine adenovirus B*, *Canine adenovirus A*, ssp *Canine adenovirus 1* en *2*, en *Murine adenovirus 2*. Al deze virussen zijn door de COGEM in pathogeniteitsklasse 2 ingedeeld.

Classificaties wereldwijd

Het Zwitserse Federal Office for the Environment (FOEN) beschouwt SAdV-24 als een pathogeen van klasse 2.¹⁴ In de Duitse Technische Regeln für Biologische Arbeitsstoffe 462 is dit virus ingedeeld in 'Risikogruppe' 2.¹⁵ De Amerikaanse ATCC heeft het SAdV-24 ingedeeld in 'Biosafety Level' 2.⁶ In België zijn alle adenovirussen uit het genus *Mastadenovirus* door het Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid (WIV-ISP) ingedeeld in pathogeniteitsklasse 2.¹⁶ In Groot-Brittannië zijn alle virussen uit de familie *Adenoviridae* in gedeeld in 2.¹⁷

Overweging en advies

Classificatie van primate adenovirussen

Adenovirussen worden gekenmerkt door een gastheerbereik dat beperkt is tot één soort of enkele nauw verwante soorten. Infecties met adenovirussen verlopen doorgaans asymptomatisch, hoewel patiënten en dieren met een verzwakt immuunsysteem ziek kunnen worden. Alle eerder geclassificeerde adenovirussen zijn ingedeeld in pathogeniteitsklasse 2.

Antilichamen tegen SAdV-24 zijn aangetoond in chimpansees, resusapen en mensen. In mensen en resusapen zijn antilichamen tegen RhAdV-51, -52 en -53 aangetoond. Voor zover bij de COGEM bekend, zijn er in de wetenschappelijke literatuur geen aanwijzingen dat SAdV-24 of RhAdV-51, -52 en -53 ziekteverschijnselen veroorzaken in mensen.

Op basis van bovenstaande argumenten adviseert de COGEM SAdV-24 en RhAdV-51, -52 en -53 in te delen in pathogeniteitsklasse 2.

Indeling als strikt dierpathogeen

In de taxonomische indeling van adenovirussen worden humane subtypen in hetzelfde soort ingedeeld als apenadenovirus subtypen. Zo valt SAdV-24 binnen het soort *Human adenovirus E* en hoewel RhAdV-51, -52 en -53 nog niet officieel door de ICTV taxonomisch ingedeeld zijn, lijken ze te vallen binnen het species *Human adenovirus G*.¹

Er zijn antilichamen tegen SAdV-24 en RhAdV-51, -52 en -53 gevonden in mensen. In hoeverre deze antilichamen daadwerkelijk opgewekt zijn tegen primate adenovirussen of het gevolg zijn van kruisreactiviteit is op dit moment niet bekend. Er zijn geen aanwijzingen dat mensen ziek worden van deze virussen. Vooral nog kan niet uitgesloten worden dat mensen geïnfecteerd kunnen raken met deze virussen.

Vanwege de aanwezigheid van antilichamen in de humane populatie en de nauwe verwantschap tussen SAdV-24 en RhAdV-51, -52 en -53, en humane adenovirussen, adviseert de COGEM deze virussen niet in te delen als strikt dierpathogene virussen.

Referenties

1. Harrach B *et al.* (2012). Family *Adenoviridae*. In *Virus Taxonomy, Classification and Nomenclature of Viruses: Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*. Ed. King AMQ *et al.*, Elsevier Academic Press, Amsterdam
2. International Committee on Taxonomy of Viruses (2014). *Taxonomy. Current Taxonomy Release*. <http://ictvonline.org/virusTaxonomy.asp> (bezocht: 9 juni 2015)
3. McConnell MJ & Imperiale MJ (2004). Biology of adenovirus and its use as a vector for gene therapy. *Hum Gene Ther* 15: 1022-1033
4. Wold WSM & Ison MG (2013). Chapter 56 Adenoviruses. In *Fields Virology*, volume two, sixth edition. Ed. Knipe DM *et al.*, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia
5. Davison AJ *et al.* (2003). Genetic content and evolution of adenoviruses. *J Gen Virol* 84: 2895-2908

6. American Tissue Culture Collection (2015). Simian adenovirus 24 (ATCC® VR-593™)
www.lgcstandards-atcc.org/products/all/VR-593.aspx (bezocht: 3 juni 2015)
7. Roy S *et al.* (2004). Characterization of a family of chimpanzee adenoviruses and development of molecular clones for gene transfer vectors. *Hum Gene Ther* 15: 519-530
8. Chen H *et al.* (2010). Adenovirus-based vaccines: comparison of vectors from three species of adenoviridae. *J Virol* 84: 10522-10532
9. Jian L *et al.* (2014). The prevalence of neutralising antibodies to chimpanzee adenovirus type 6 and type 7 in healthy adult volunteers, patients with chronic hepatitis B and patients with primary hepatocellular carcinoma in China. *Arch Virol* 159: 465-470
10. Abbink P *et al.* (2015). Construction and evaluation of novel rhesus monkey adenovirus vaccine vectors. *J Virol* 89: 1512-1522
11. COGEM (2012). Experimenten met onbekende adenovirussen uit mensapen. COGEM advies CGM/121210-01
12. COGEM (2013). Classificatie van elf adenovirus serotypen. COGEM advies CGM/130606-01
13. COGEM (2014). Inventarisatie van strikt dierpathogene virussen. COGEM advies CGM/141216-02
14. Federal Office for the Environment FOEN (2013). Classification of Organisms. Part 2: Viruses. Status January 2013 www.bafu.admin.ch/publikationen/publikation/01614/index.html?lang=en (bezocht: 3 juni 2015)
15. Technische Regeln für Biologische Arbeitsstoffe, Einstufung von Viren in Risikogruppen (TRBA) (2012). Einstufung von Viren in Risikogruppen (TRBA 462).
www.baua.de/cae/servlet/contentblob/672902/publicationFile/48593/TRBA-462.pdf (bezocht: 3 juni 2015)
16. Wetenschappelijk Instituut voor de Volksgezondheid/ Institut Scientifique de Santé Public (WIV-ISP) (2008). List of viruses and unconventional agents presenting at the wild state a biological risk for immunocompetent humans and/or animals and corresponding maximum biological risk.
www.biosafety.be/PDF/2009_classification_lists/H_A_virus.pdf (bezocht: 3 juni 2015)
17. Health and Safety Executive (HSE) (2013). Health and Safety Executive.
www.hse.gov.uk/pubns/misc208.pdf (bezocht: 3 juni 2015)